

## 生体用部材

### 発明の技術分野

本発明は、生体内において骨を形成するために補助的に用いる生体用部材及びその製造法に関する。たとえば、本発明は、傷病等により骨が欠損した場合に、その部位に補填し、再び自分の骨に再生するための生体用部材に関する。また、この生体用部材は、徐放剤としての利用も可能なものであり、さらに体外での細胞培養担体としても利用できる。たとえば移植用の骨を体外で製造する場合に用いることもできる。

### 関連の技術

傷病による骨の欠損に対して、従来より金属、セラミックスを用いた人工的な骨、関節などが研究されている。そして、セラミックスとしてはアルミナ、ジルコニアなどが、強度および生体為害性がないことから実用化されている。また加工性に優れる金属では生体為害性がない等の点からチタンなどが実用化されている。

しかし、アルミナ、ジルコニア、チタンなどはあくまでも骨を可能な限り無害な部材で置き換えたものであり、いつまで経っても生体になじまない死組織であることはかわりない。この様な組織は、成長期や老齢期など患者の加齢に合わせて変化するものではなく、つまり、成長期の患者に用いても当然成長せず、老齢期の患者に用いても他の骨に合わせて変形せず、患者が苦痛を感じる場合がある。また、長年の使用により、為害性がないといってもイオンの放出などは生じることが予想され、不安要因が無いわけではなかった。

他の部材として、リン酸三カルシウム、リン酸四カルシウム、ハイドロキシアパタイトなど本来の骨の組成に近いリン酸カルシウム系セラミックス焼結体も実用化されるに至った。リン酸カルシウム系セラミックスは、生体為害性が無く、また、生体内で馴染みやすく、徐々に自分の組織と結合したり、リン酸カルシウム系セラミックスを破骨細胞が浸食し、その後、浸食部に自分の骨が形成されたりすることがわかっている。

つまり、一度手術で挿入するだけで、その後、完全に自分の骨に入れ替わるこ

と（自分の骨としてしまうこと）も可能という優れた特徴を有している。ところが、そのリン酸カルシウム系セラミックスは、緻密体としなければ強度が弱い。

しかし、緻密体にすると生体に馴染むのに非常に長い時間がかかったり、そのまま体内に残るなどして、本来の特徴を生かせない。リン酸カルシウム系セラミックスを自分の骨に置換するためには、多孔体で用いることが望ましいが多孔体では強度が小さく、使用が難しい場合がある。

#### 発明のサマリー

本発明の1つの目的は、所望の強度が有り、生体との、あるいは、血液などの体液との接触面積を格段に大きくできる生体用部材及びその製造方法を提供することである。

本発明の他の目的は、内部への細胞侵入が非常に早い生体用部材及びその製造方法を提供することである。

本発明のさらに他の目的は、細胞がとりつきやすい生体用部材及びその製造方法を提供することである。

本発明のさらに他の目的は、術後に優れた回復力が望める生体用部材及びその製造方法を提供することである。

本発明の1つのモード（mode）による生体用部材は、略球状の気孔を多数有するリン酸カルシウム系焼結体の多孔体である。その気孔率は55%以上85%以下である。平均気孔径が50 $\mu$ m以上800 $\mu$ m以下である。該平均気孔径以上の大きさの気孔が、ひとつあたり平均して直径5 $\mu$ m以上の連通孔を3点以上有し、かつ、3点以上の該連通孔のうち、直径25 $\mu$ m以上の連通孔が平均1点以上形成されている。上記平均気孔径以上の大きさの気孔が有する連通孔の開口合計面積は、平均してその気孔表面積の50%以下の割合を占める。乾燥状態で、水および血液の滴下により多孔体の全体を濡らすことが可能である。

また、本発明の他のモードによる生体用部材は、略球状の気孔を多数有するリン酸カルシウム系焼結体の多孔体であり、かつ、その気孔率は65%以上85%以下であり、かつ、平均気孔径が100 $\mu$ m以上600 $\mu$ m以下である。該平均気孔径以上の大きさの気孔が、ひとつあたり平均して直径5 $\mu$ m以上の連通孔を4点以上有し、かつ、4点以上の該連通孔のうち、直径50 $\mu$ m以上の連通孔が

平均1点以上形成されている。上記平均気孔径以上の大きさの気孔が有する連通孔の開口合計面積は、平均してその気孔表面積の40%以下の割合を占める。乾燥状態で、水および血液の滴下により多孔体の全体を濡らすことが可能である。

好ましくは、平均気孔径以上の大きさの気孔が、ひとつあたり平均して直径10  $\mu\text{m}$ 以上の連通孔を6点以上有し、かつ、6点以上の該連通孔のうち、直径50  $\mu\text{m}$ 以上の連通孔が平均2点以上形成されている。

また、任意の平らな断面にあらわれる、平均気孔径以上の気孔の平面積の合計を、該断面全体の平面積の25%以上60%以下とする。さらに、任意の平らな断面にあらわれる、平均気孔径以上の気孔の平面積の合計を、該断面全体の平面積の35%以上55%以下とする。

あるいは、焼結体を加工、洗浄、乾燥したものを、前処理をおこなうことなく、水（純水）に接触させるだけで、毛細管現象にて水が中心部まで浸入する。

また、焼結体を加工、洗浄、乾燥したものを、前処理をおこなうことなく、血液（全血）に接触させるだけで、毛細管現象にて血液が中心部まで浸入する。

平均気孔径以上の大きさの気孔と気孔が重なり合って形成される連通孔の円周部の厚さを、リン酸カルシウム粒子ひとつの厚み程度に設定した。また、気孔が、スラリーの攪拌による起泡により形成されたものとした。リン酸カルシウム系焼結体を、ハイドロキシアパタイトとした。

さらに、気孔内に、骨形成細胞を導入した。また、気孔内に、自家骨髓細胞を導入した。さらに、気孔内に、同種骨髓細胞を導入した。そして、気孔内に、胎児骨髓細胞を導入した。また、気孔内に、未分化幹細胞を導入した。

あるいは、気孔内に、活性因子の遺伝子導入した骨形成細胞を導入した。あるいは、気孔内に、活性因子の遺伝子導入した自家骨髓細胞を導入した。さらに、気孔内に、活性因子の遺伝子導入した同種骨髓細胞を導入した。また、気孔内に、活性因子の遺伝子導入した胎児骨髓細胞を導入した。そして、気孔内に、活性因子の遺伝子導入した未分化幹細胞を導入した。

あるいは、気孔内表面に、活性物質を付着させた。また、その活性物質を、細胞接着促進物質とした。そして、活性物質を、細胞増殖促進物質とした。さらに、活性物質を、骨形成促進物質とした。また、活性物質を、骨吸収抑制物質とした。

そして、活性物質を、血管新生促進物質とした。あるいは、活性物質を、細胞接着促進物質、細胞増殖促進物質、骨形成促進物質、骨吸収抑制物質、血管新生促進物質の内の2種以上の組み合わせからなるようにした。

さらに、表面に活性物質を付着させた気孔内に、骨形成細胞を導入した。また、気孔内に、自家骨髄細胞を導入した。あるいは、気孔内に、同種骨髄細胞を導入した。そして、気孔内に、胎児骨髄細胞を導入した。また、気孔内に、未分化幹細胞を導入した。

あるいは、表面に活性物質を付着させた気孔内に、活性因子の遺伝子導入した骨形成細胞を導入した。また、気孔内に、活性因子の遺伝子導入した自家骨髄細胞を導入した。さらに、気孔内に、活性因子の遺伝子導入した同種骨髄細胞を導入した。そして、気孔内に、活性因子の遺伝子導入した胎児骨髄細胞を導入した。また、気孔内に、活性因子の遺伝子導入した未分化幹細胞を導入した。

また、気孔内に薬剤を貯えて全体を徐放剤とした。

また、本発明の他のモードにおいては、スラリー原料中のリン酸カルシウム粒子は平均粒径がサブミクロンオーダー（すなわち $0.1\mu\text{m}$ 以上 $1\mu\text{m}$ 未満）の粒径であることが好ましく、最大粒径もサブミクロンオーダーであることが好ましい。

多孔体は、乾燥状態で約 $0.1\mu\text{m}$ の粒子径を有し、焼結後に、粒子径が成長して、約 $2\sim 3\mu\text{m}$ の粒子径を有するのが好ましい。

好ましい焼結多孔体は、粒子成長が完了していて、隣同志の粒子が密に接合している。好ましい焼結多孔体は、実質的に100%アパタイトからなる完全焼結体である。

本発明の好ましいモードにおいては、原料粒子の全粒子がサブミクロン（ $0.1\mu\text{m}$ 程度）である。原料粒子は、ポリマーである架橋重合性樹脂により、気孔形状を安定化する。焼結時の温度は、約 $1100^{\circ}\text{C}$ である。サブミクロン粒子が粒成長して $5\mu\text{m}$ 以下の粒子となる。焼結後の多孔体はアパタイト100%である。焼結後は粒子の凹凸が少なく、表面がなめらかで、隣の粒子と緻密に接合されている。気孔壁は、Dense microstructureを有する。

本発明による多孔体は、原料粒子を粒成長させて骨格を緻密なアパタイト構造

としたものである。気孔壁表面は、なめらかである。強度は大きい。

また、例えば、血液などを気孔に浸透させるには、その表面に加工くず（粉）などがあるてはならない。血液などが侵入しづらくなる。加工くずは焼成後に必要となる加工で必ず発生すると思われるが、連通孔が小さかったり表面が未熟焼結だと洗浄で深部まで完全に除去することが難しくなり、血液などの侵入を阻む。

本発明による多孔体は、機構が連通しており、その内表面がなめらかなので、洗浄により容易に加工くずを除去できる。

また、連通孔のエッジが焼成後の粒子の一つの大きさまで薄く尖っていることが好ましい。

本発明の他のモードによれば、人工関節などの生体用部材と、前述のリン酸カルシウム系焼結体を組み合わせることにより、従来になく迅速に骨との一体化が可能な生体用部材が得られる。

このような生体用部材は、特に大きな荷重がかかる部位の人工骨として、または人工関節用として使用するのに優れたものである。

本発明の好適なモードによる生体用部材は、緻密な部材の外表面の一部または全部をリン酸カルシウム系焼結体から成る多孔質の部材とし、該緻密な部材は気孔率0%以上15%以下であり、該多孔質の部材は気孔率55%以上85%以下であり、かつ、該多孔質の部材の気孔は、ほぼ球状の気孔の集まりから成り、その平均気孔径が50 $\mu$ m以上400 $\mu$ m以下であり、平均気孔径以上の大きさの気孔がひとつあたり平均して3点以上の割合で直径5 $\mu$ m以上の連通孔を有し、かつ、該連通孔のうち、少なくとも平均して1点以上の割合で直径25 $\mu$ m以上の連通孔が形成されており、かつ、該平均気孔径以上の大きさの気孔が、平均してその気孔表面積の50%以下の割合で、該連通孔として開口しており、該多孔質の部材は乾燥状態で、水および血液の滴下により全体を濡らすことが可能なものである。

本発明の他のモードによる生体用部材は、その多孔質の部材がリン酸カルシウム系焼結体であって、その気孔率が55%以上85%以下であり、かつ、該多孔質の部分は、ほぼ球状の気孔の集まりから成り、平均気孔径が50 $\mu$ m以上400 $\mu$ m以下であり、平均気孔径以上の大きさの気孔がひとつあたり平均して3点以

上の割合で直径 $5\mu\text{m}$ 以上の連通孔（開口）を有し、かつ、該連通孔のうち、少なくとも平均して1点以上の割合で直径 $25\mu\text{m}$ 以上の連通孔が形成されている。そして、気孔内に血液や細胞が浸潤しやすい。

リン酸カルシウム系焼結体から成るので骨の再生を促すことができる。気孔が全体的にはほぼ球状の気孔により形成されていると、方向性が無く強度を保ちやすい。また、細胞の取り付く表面積を大きくすることができる。

一般に人の細胞は $10\mu\text{m}$ 近くの大きさがあり、また成人の赤血球も $8\sim 9\mu\text{m}$ であり、連通孔は $25\mu\text{m}$ あれば十分効果があるが、連通孔を $40\mu\text{m}$ 以上としてやれば、酸素、栄養、細胞などの通過量が格段に向上し、好ましい。つまり、3点以上の割合で存在する直径 $5\mu\text{m}$ 以上の連通孔（開口）の中には1点以上の割合で直径 $40\mu\text{m}$ 以上の連通孔が存在することが好ましい。

このように大きな連通孔を持ち、多くの気孔と三次元的に連通することで生体用部材内全体の体液の循環を良くし、細胞も生体用部材の深部まで侵入しやすくなるのである。

好ましくは、平均気孔径以上の気孔が、その内表面に平均して4点以上の割合で直径 $5\mu\text{m}$ 以上の連通孔を有し、そのうち1点以上の割合で $50\mu\text{m}$ 以上の直径の連通孔を有することが望ましい。さらに好ましくは、平均気孔径以上の気孔が平均して6点以上の割合で直径 $10\mu\text{m}$ 以上の連通孔を有し、そのうち2点以上が直径 $50\mu\text{m}$ 以上とすることにより、気孔内への体液の循環が活発となる。なお、前記の2点以上の割合の $50\mu\text{m}$ 以上の直径の連通孔は、その直径が $80\mu\text{m}$ 以上であれば特に好ましい。

多孔質の部材における平均気孔径以上の大きさの気孔が、平均してそのひとつの丸い気孔の表面積の50%以下の割合で、該連通孔として開口していることが好ましいのは、連通孔として失われる気孔内表面積が50%より大きくなると細胞が付着するための表面積が小さくなりすぎてしまうからであり、強度にも影響を及ぼすようになるからである。好ましくは40%以下である。

平均気孔径以上の大きさの気孔について説明すると、実際に気孔としては平均気孔径付近より大きなもののほうが効果などの面において影響が極めて大きい。本発明の平均気孔径は、例えば樹脂包埋により測定することができる。そして、

その50%体積気孔径（すなわち大きな気孔（または小さな気孔）から体積を積算していき、その値がちょうど気孔全体の50%になったときの気孔の径）を平均気孔径としている。

また、任意の平らな断面において、平面的に気孔の様子を観察すると、平均気孔径以上の気孔が平面積の25～60%であることが好ましい。25%未満では気孔部が小さくなり、細胞侵入が難しくなり、60%より大きいと強度的に弱くなりやすい。より好ましくは、35～55%である。さらに好ましくは、40～50%である。

本発明の生体用部材は、気孔と気孔が重なり合って形成される連通孔の円周部（すなわち前述のエッジ）が、リン酸カルシウム粒子ひとつの厚みから成るほど鋭く形成され、表面積を広げている。このような気孔の特徴は、スラリー原料を攪拌して起泡させ、その後、乾燥し、焼成することにより得られるものである。このとき、スラリー原料中のリン酸カルシウム粒子は、平均粒径がサブミクロンオーダー（すなわち、 $0.1\mu\text{m}$ 以上 $1\mu\text{m}$ 未満）の粒径であることが好ましく、最大粒径もサブミクロンオーダーであることが好ましい。

本発明の生体用部材は、ウレタンなどの球状粒子を利用した焼抜きによる気孔形成ではない。そのため、加圧成形も必要なく、気孔が扁平になるなどの方向性が無く、かつウレタンの接点が開口するのに比べて、本発明の生体用部材では格段に連通孔が大きくなり、かつ同時に表面積も大きくできる。例えば、特開平10-167853号にも連通孔の円周部が鋭く形成された多孔体が開示されているが焼抜きによるため、やはり連通孔が $10\mu\text{m}$ 以下と小さく、細胞が通過しにくい。

以上のような条件を備えたものにおいて、さらに本発明では体液や細胞が侵入し易いように少なくとも多孔質の部材では水または血液で気孔内表面を細部に渡って濡らすことができなければならない。

本発明では、多孔質の部材の気孔が前記のような特定の状態のものをを用いているので、また、内部にわたって構造が均一であると、乾燥状態で、水および血液の滴下により全体を濡らすことが可能である。

このような多孔質の部材は、焼結体を必要により加工し、その後、洗浄、乾燥

したものが、前処理無く、乾燥状態であっても、例えば、水（純水）の中に一部を浸漬すると毛細管現象で水を吸い上げることができる。また、水を垂らすと内部を流れるようにして底部まで行き着くことができるという特性を備える。血液（全血）についても水と同様である。

「乾燥状態で」とは、界面活性剤を塗布したり、呼び水で予め濡らすなどの処理をしないことを言い、生体用に前処理無く用いることが可能となる。なお、この表現は、実際の使用方法を制限する意味ではない。

この多孔質の部材は、骨との一体化が必要な部分に設けられる。人工股関節であればステム部である。その厚みは気孔径との関連もあるが、 $300\mu\text{m}$ 以上であることが望ましく、 $500\mu\text{m}$ 以上であればさらに好ましい。しかし、この多孔質の部材は強度が小さいので骨と一体化された後は、骨に吸収されて無くなることが好ましく、その意味で $3\text{mm}$ 以下であることが好ましい。

緻密な部材は、実際に荷重を支えるものであり、従来の人工関節に用いられる部材でよく、例えばアルミナ、ジルコニアなどのセラミックス、チタン、チタン合金などの金属が用いられる。緻密な部材は気孔率 $15\%$ 以下とすることが好ましいが、セラミックスなどで気孔ができてしまう場合でも $5\%$ 以下とすることが好ましい。好ましくは実質的に気孔が無いことである。強度的に問題が無ければ、リン酸カルシウム焼結体の緻密体を用いることが望ましい。

このような緻密体は、そのままでは骨の中に埋設しても生体とのあいだに隙間ができたり、ずれたりの繰り返しでなかなか馴染まない。しかし、その表面を本発明の特定の気孔形状のリン酸カルシウム多孔質体とすることにより骨との馴染みが格段に早まる。多孔質体で骨の再生が始まり、一体化するものと考えられる。

緻密な部材の表面に多孔質の部材を形成する方法には特に制限は無いが、リン酸カルシウム系焼結体と金属や別材質のセラミックスとは、熱膨張率が異なるなどの理由で接合、接着が難しい場合があるので間に中間層を設けても良い。

中間層は生体用ガラス、リン酸カルシウム、チタン酸カルシウムのセラミックスから選択することが好ましい。特に、中間層は溶射により形成されるハイドロキシアパタイトであることが好ましい。

生体用部材が、人工関節であり、多孔質の部材がステム部外表面であると本発



明の効果を特に発揮できる。その場合、ステムの緻密な部材が、表面に凹凸を有していても良い。ステムの緻密質の部分が、小孔またはスリットを有していても良い。

本発明の多孔質の部材としては、薄板状のものの接着で形成しても良いし、顆粒状のリン酸カルシウム焼結体の接着でも良い。緻密質な部材の外表面に溶射によるハイドロキシアパタイト層を形成した後、スラリーを介して多孔質の外表面層を接着し、または、発泡スラリーで表面層を形成し、熱処理または焼成により一体化してもよい。

さらに、骨と生体用部材の一体化を早めるために、多孔質の部材の気孔内表面に活性物質を付着させても良く、気孔内に骨形成細胞、自家骨髄細胞、同種骨髄細胞、胎児骨髄細胞、未分化幹細胞を導入してもよい。更には、気孔内に活性因子の遺伝子導入した骨形成細胞、活性因子の遺伝子導入した自家骨髄細胞、活性因子の遺伝子導入した同種骨髄細胞、活性因子の遺伝子導入した胎児骨髄細胞、活性因子の遺伝子導入した未分化幹細胞を導入しても良い。また、各種細胞や遺伝子導入した各種細胞は、活性物質と併用されてもよい。

本発明の他のモードによる生体用部材は、傷病等により骨が欠損したり、切除した場合に、その部位に補填し、再び自分の骨を再生させるための生体用部材である。

たとえば、少なくとも緻密な部分とリン酸カルシウム系焼結体からなる多孔質の部分を含む部材であって、該緻密な部分は気孔率0%以上50%以下であり、該多孔質の部分は気孔率55%以上85%以下であり、かつ、該多孔質の部分の気孔は、ほぼ球状の気孔の集まりからなり、平均気孔径が50 $\mu$ m以上800 $\mu$ m以下であり、平均気孔径以上の大きさの気孔がひとつあたり平均して3点以上の割合で直径5 $\mu$ m以上の連通孔（開口）を有し、かつ、該連通孔のうち、少なくとも平均して1点以上の割合で直径25 $\mu$ m以上の連通孔が形成されており、かつ、平均気孔径以上の大きさの気孔が、平均してその気孔表面積の50%以下の割合で、該連通孔として開口しており、さらに該多孔質の部分は乾燥状態で、水および血液の滴下により全体を濡らすことが可能である。

緻密な部分が気孔率0%以上20%以下であり、少なくとも多孔質の部分の気

孔がスラリーの攪拌起泡により形成されたものであり、リン酸カルシウム系焼結体がハイドロキシアパタイトであることが好ましい。

好ましくは、このような生体用部材の多孔質の部分の気孔内表面に活性物質を付着させる。また、生体用部材の多孔質の部分の気孔内に、骨形成細胞、自家骨髓細胞、同種骨髓細胞、胎児骨髓細胞、未分化幹細胞の内の少なくとも一つを導入する。同様に、生体用部材の多孔質の部分の気孔内に、活性因子の遺伝子導入した骨形成細胞、活性因子の遺伝子導入した自家骨髓細胞、活性因子の遺伝子導入した同種骨髓細胞、活性因子の遺伝子導入した胎児骨髓細胞、活性因子の遺伝子導入した未分化幹細胞の内の少なくとも一つを導入するのが好ましい。一方、多孔質の気孔内に薬剤を貯留すると徐放剤として使用することが可能となる。

緻密な部分が気孔率20%以下であると強度向上が十分となり、好ましい。緻密な部分がハイドロキシアパタイトの場合、気孔率を50%以下にすれば、曲げ強度が30～50MPa程度になり、さらに気孔率を20%以下にすれば、曲げ強度は80～150MPa程度となり、大きな負荷がかけられるようになり患者の骨から受ける荷重を支えるのに十分な強度となる。また、打撃に耐え、一層手術等での取り扱いが行いやすくなる。

緻密な部分が生体用部材全体の体積の50%以下であると、骨に置換できる多孔質の部分が十分に取れ、好ましい。緻密な部分が外表面の一部に形成されていると、例えば骨に埋設するとき、緻密な部分をたたき、挿入することができて好ましい。

緻密な部分が内部に形成されていると、体内で外表面の多孔質の部分が骨に置換されるまでの間、緻密な部分が生体用部材の強度を維持することができる。緻密な部分が外表面の一部および内部に形成されていると、前記の両方の効果が得られて好ましい。

全体の形が三角錐状で底面が緻密な部分であると、実際の手術によく利用される形状となり、かつ打設可能となり好ましい。そして、その円錐体の頂点付近に多孔質の膨大部を設けると、骨に挿入するとき膨大部の一部が削れ、その削られたものが余分な空間を埋めることになり更に好ましい。

全体の形が円柱状で外周面のみが緻密な部分であると、例えば大腿骨・上腕骨

などの棒状の骨の中間部を本発明の生体用部材だけで形成することができ、好ましい。

全体の形が矩形で外表面の一面のみが緻密な部分であると、例えば大きな骨の一部に埋設するのに適し好ましい。また、打撃の力を内部に伝達するために、打撃部から内部にむかって、垂直に緻密な部分を設けても良い。

緻密な部分は、プラスチックハンマーなどによる衝撃を生体用部材に全体的に伝えるために、ひとつの面全体に形成し、その厚みも3mm程度以上あることが望ましい。緻密な部分の表面での面積を大きくする場合には多孔質の部分に対する血液や細胞の通過を妨げないように緻密な部分に小孔を設けると良い。そして、この小孔内は多孔質の部分で充填されてもよい。

本発明の生体用部材においては、多孔質の部分における任意の平らな断面にあらわれる気孔において、平均気孔径以上の気孔径としてあらわれる気孔の平面積の合計が該断面全体の平面積の25～60%であることが好ましい。25%未満では気孔部が小さくなり、細胞侵入が難しくなり、60%より大きいと強度的に弱くなりやすい。より好ましくは、35～55%である。さらに好ましくは、40～50%である。

多孔質の部分において、気孔と気孔が重なり合って形成される連通孔の円周部が、リン酸カルシウム粒子ひとつの厚みから成ると、結果的に表面積を増すことになり、好ましい。

本発明において、多孔質の部分の気孔がスラリーの攪拌起泡により形成することが好ましいのは、スラリーを起泡させることにより製造するとほぼ球状で連通孔が多く大きいという特徴的な気孔形状を維持しながら全体にわたって気孔径の制御が容易であるためである。

本発明の生体用部材は、特に多孔質の部分がリン酸カルシウム系焼結体の中でも特に強度においてすぐれているハイドロキシアパタイトから成ることが好ましいが、その純度も98%以上が好ましく、100%であれば特によい。緻密な部分も同様にハイドロキシアパタイトから成ることが好ましい。

このような生体用部材の多孔質の部分の気孔内表面に活性物質を付着させると、骨の再生がいっそう早まり、好ましい。活性物質は細胞接着促進物質、細胞増殖

促進物質、骨形成促進物質、骨吸収抑制物質、血管新生促進物質の1種または2種以上の組み合わせから成ることが好ましい。

また、生体用部材の多孔質の部分の気孔内に骨形成細胞、自家骨髓細胞、同種骨髓細胞、胎児骨髓細胞、未分化幹細胞の内の少なくとも一つを導入すると、やはり骨の再生が早まり好ましい。

同様に、生体用部材の多孔質の部分の気孔内に活性因子の遺伝子導入した骨形成細胞、活性因子の遺伝子導入した自家骨髓細胞、活性因子の遺伝子導入した同種骨髓細胞、活性因子の遺伝子導入した胎児骨髓細胞、活性因子の遺伝子導入した未分化幹細胞の内の少なくとも一つを導入すると、やはり骨の再生が早まり好ましい。このように多孔質の部分の気孔内に各種細胞を遺伝子導入した各種細胞を導入する場合には、もちろん各種活性物質を併用してもよい。

多孔質の気孔内に薬剤を貯留すると徐放剤となるが、例えば緻密な部分の表面割合を調整することにより、薬剤の徐放量を調整でき、また、薬剤が溶出するのに方向性を持たせることができる。

本発明の生体用部材は、上記のような特徴を有しているので、体外での種々の細胞培養担体としても利用できるし、当然、移植用の骨を体外で製造する場合にも用いることができる。

#### 図面の簡単な説明

図1は、本発明の実施例の一つによる生体用部材の断面を拡大して示す顕微鏡写真図である。

図2は、図1に於ける主な気孔を示す説明図である。

図3は、図1に於ける平均気孔径以上の気孔を示す説明図である。

図4は、図1と図3に於ける気孔と連通孔を示す説明図である。

図5は、気孔に樹脂を包埋した拡大写真図である。

図6は、気孔に樹脂を包埋した拡大写真図である。

図7は、生体に埋設した生体用部材の説明図である。

図8 Aと図8 Bは、生体に埋設した生体用部材の説明図である。

図9は、活性物質をコーティングした生体用部材の説明図である。

図10は、活性物質をコーティングし生体に埋設した生体用部材の説明図であ

る。

図11は、活性物質をコーティングし細胞導入し、人工環境で培養した生体用部材の説明図である。

図12は、他の実施の形態を示す生体用部材の断面を示す拡大写真図である。

図13は、平均気孔径が $300\mu\text{m}$ の他の実施例に於ける気孔分布の様子を示すグラフである。

図14は、平均気孔径が $190\mu\text{m}$ の他の実施例に於ける気孔の分布の様子を示すグラフである。

図15～23は本発明のさらに他の種々の実施例を示す。

図24は、図1の生体用部材の断面を拡大して示す顕微鏡写真図である。

図25は、図24の生体用部材の断面をさらに拡大して示す顕微鏡写真図である。

図26は、図25の生体用部材の断面をさらに拡大して示す顕微鏡写真図である。

#### 実施例 (embodiments) の説明

以下に、図面を参照して本発明の実施例を詳説する。

##### 図1-14の実施例

本発明の1つの実施例による生体用部材は、多孔質のリン酸カルシウム系焼結体からなり、生体為害性がなく、また、多孔質であっても比較的強度がある。その気孔率が、55%以上85%以下のものが強度を保ちつつ、気孔の表面積を大きくすることが可能であり、生体用部材として好適である。好ましくは、65%以上85%以下である。

また、その気孔径が平均 $50\mu\text{m}$ 以上 $800\mu\text{m}$ 以下のものが用いられる。 $50\mu\text{m}$ 未満では細胞の侵入が困難であり、 $800\mu\text{m}$ を越えると、強度低下と気孔の表面積の減少が生じてしまう。好ましくは、平均気孔径は $100\mu\text{m}$ 以上 $600\mu\text{m}$ 以下であり、さらに好ましくは $100\mu\text{m}$ 以上 $350\mu\text{m}$ 以下である。

例として、ハイドロキシアパタイト100%からなり、かつ、その平均気孔径が $300\mu\text{m}$ の生体用部材の断面の顕微鏡写真を図1に、平均気孔径が $150\mu\text{m}$ のものを図12に示す。また、図2には、図1の断面に存在する主な気孔1を

図示し、図3には、図2中の平均気孔径以上の気孔11のみを図示する。そして、図4には、図3の気孔11の内表面において、他の気孔1と連通して開口している部分（連通孔2）を二次元的にハッチングで示す。なお、図2～図4中、符号8はハイドロキシアパタイトを示す。

これらの図から明らかなように、本発明の生体用部材は、多数の気孔1を有し、気孔1は、全体的に略球状に形成される。球状の気孔1は方向性が無く強度を保ちやすい。また、気孔1は、略球状に形成されているが、隣の気孔1と接してその界面に連通孔2を形成する場合は、平面形状が二つの円を一部重ねて描いたときの輪郭のような形状となる。

この様な形状を用いるのは、表面積を大きくする目的からである。生体用部材の気孔1、1同士の境目である連通孔2は、焼結後であっても連通孔2の円周上にエッジ（開口）が鋭く残されている。ただし、エッジは血液など体液を流通させやすくする目的でエッチングなどにより若干であれば落としても良い。

さらに、気孔1の内、上述した平均気孔径以上の大きさを有する気孔11が、ひとつあたり平均して直径5  $\mu\text{m}$ 以上の連通孔2を3点以上有している——平均して3点以上の割合で直径5  $\mu\text{m}$ 以上の連通孔2を有している——ので、隅々まで体液が浸潤する。なお、1個の連通孔2の直径を「平均して」5  $\mu\text{m}$ 等と言うのは、連通孔2の横断面形状を同一横断面積の真円に置換えた場合の直径を指すものと、定義する。また、平均3点以上の該連通孔2のうち、直径25  $\mu\text{m}$ 以上の連通孔2が平均1点以上形成されているので、気孔11内に体液に加えて細胞が侵入しやすくなる。

一般にヒトの細胞は10  $\mu\text{m}$ 近くの大きさがあり、また成人の赤血球も8～9  $\mu\text{m}$ であるから25  $\mu\text{m}$ の連通孔2があれば、酸素や栄養が行き渡り、細胞が通るのにも十分な大きさとなる。このように大きな連通孔2を持ち、多くの気孔11と三次元的に連通することで生体用部材内全体の体液の循環を良くし、細胞も生体用部材の深部まで侵入しやすくなる。なお、連通孔2は、40  $\mu\text{m}$ 以上とすることにより、循環の良さは、各段に向上するので、そのように設定することが好ましい。

好ましくは、平均気孔径以上の気孔11が、ひとつあたり平均してその内表面

に直径  $5\mu\text{m}$  以上の連通孔 2 を 4 点以上有し、そのうち  $50\mu\text{m}$  以上の直径の連通孔 2 を平均 1 点以上有することが望ましい。さらに好ましくは、平均気孔径以上の気孔 1 1 がひとつあたり平均して直径  $10\mu\text{m}$  以上の連通孔 2 を平均 6 点以上有し、そのうち  $50\mu\text{m}$  以上の直径の連通孔 2 を平均 2 点以上有することにより、気孔 1 1 内への体液の循環が活発となる。なお、前記の（平均 2 点以上の） $50\mu\text{m}$  以上の直径の連通孔 2 は、その直径が  $80\mu\text{m}$  以上であれば特に好ましい。

しかしながら、前記の大きな連通孔 2 を有しながら、平均気孔径以上の大きさの気孔 1 1 は、その気孔内表面積のうち 50% 以下の割合において、連通孔 2 として開口している（言い換えると、平均気孔径以上の大きさの気孔 1 1 が有する連通孔 2 の開口合計面積は、平均してその気孔表面積の 50% 以下の割合を占めている）ことが好ましい。連通孔 2 として失われる気孔内表面積が 50% より大きくなると細胞が付着するための表面積が小さくなりすぎてしまう。また、強度にも影響を及ぼすようになる。好ましくは 40% 以下である。

以上のような条件を備えたものにおいて、さらに、体液や細胞が侵入し易いように水または血液で気孔内表面を細部に渡って濡らすことができればならない。この点に関し、本発明は、上述のように、気孔 1 1 が特定の状態のものを用いているので、また、内部にわたって構造が均一なので、焼結体を必要により加工し、その後、洗浄、乾燥したものが、前処理をおこなうことなく、乾燥状態であっても例えば、水（純水）の中に一部を浸漬すると毛細管現象で水を吸い上げることができる。また、水を垂らすと内部を流れるようにして底部まで行き着くことができるという特性を備える。血液（全血）についても水と同様であれば特に好ましい。

なお、「乾燥状態で」とは、界面活性剤を塗布したり、呼び水で予め濡らすなどの処理をしないことを言い、生体用に、前処理をおこなうことなく、用いることが可能となる。しかし、この表現は、実際の使用方法を制限する意味ではない。また、平均気孔径以上の大きさの気孔 1 1 について各種限定したのは、実際に気孔としては平均気孔径付近より大きな気孔 1 1 のほうが効果などの面において影響が極めて大きいからである。

ところで、本発明でいう平均気孔径は、例えば樹脂包埋（樹脂を気孔1内に充填すること）により測定することができる。そして、その50%体積気孔径（すなわち大きな気孔（または小さな気孔）から体積を積算していき、その値がちょうど気孔全体の50%になったときの気孔の径）を平均気孔径としている。なお、樹脂3を気孔1に充填した様子を図5および図6に示す。測定の結果、図5は平均気孔径190 $\mu$ m、図6は平均気孔径300 $\mu$ mであった。

また、任意の平らな断面において、平面的に気孔1の様子を観察すると、平均気孔径以上の気孔11が平面積の25%以上60%以下であることが好ましい。すなわち、図3に示す気孔11の面積の合計が、図3全体の面積の25%以上60%以下になるということである。25%未満では気孔部が小さくなり、細胞侵入が難しくなり、60%より大きいと強度的に弱くなりやすい。より好ましくは、35%以上55%以下である。さらに好ましくは、40%以上50%以下である。

本発明の生体用部材は、平均気孔径以上の大きさの気孔11と気孔11が重なり合って形成される連通孔2の円周部すなわち前述のエッジ（開口）が、リン酸カルシウム粒子ひとつの厚み程度に鋭く薄く形成され、表面積を広げているため、その薄く形成された部分（エッジ）が、いち早く骨に置換されると考えられる。

このような気孔1（11）の特徴は、スラリー原料を攪拌し起泡させ、その後乾燥し、焼成することにより得られるものである。ポリスチレンなどの球状粒子を利用して焼抜きによる気孔形成ではないため、加圧成形も必要なく、気孔1（11）が扁平になるなどの方向性が無く、かつポリスチレンの接点が開口するのに比べて、本発明では各段に連通孔2が大きくなり、かつ同時に表面積も大きくできる。なお、スラリー原料中のリン酸カルシウム粒子は、平均粒径がサブミクロンオーダー（すなわち、0.1 $\mu$ m以上1 $\mu$ m未満）であることが好ましく、最大粒径もサブミクロンオーダーであることが好ましい。

なお、例えば、特開平10-167853号にも連通孔の円周部が鋭く形成された多孔体が開示されているが、焼き抜きによるため、やはり連通孔が10 $\mu$ m以下と小さく、細胞が通過しにくい。

本発明の生体用部材は、必要な形状に加工することができ、かつ、生体内に固定することにより、血液などが内部に浸入し、酸素や栄養分が十分に行き渡る。



血液など体液が循環すれば細胞が部材内壁面に付着し始める。本発明の生体用部材は表面積が大きく細胞が付着する機会が多い。また、平均気孔径以上の大きな気孔11が25  $\mu\text{m}$ 以上の開口部を有するので血液などが入り込みやすい。この開口部は、40  $\mu\text{m}$ 以上とすることにより各段に血液などが入り込みやすくなる。

気孔1同士が互いに繋がっているので部材の内部の部位においても迅速に骨に置換され始める。平均気孔径以上の気孔11を中心に迅速に全体に血液が行き渡るので、平均気孔径以下の小さな気孔1においても大きな気孔11と同様に血液などが行き渡る。

本発明の生体用部材は、その最大気孔径が平均気孔径の3倍以内であることが好ましい。局所的に大きすぎる気孔は強度、細胞付着性の面から好ましくない。好ましくは、2倍以内である。図13のグラフ図は、平均気孔径が300  $\mu\text{m}$ の焼結体の気孔の累積体積分率である。また、図14のグラフ図は、平均気孔径が190  $\mu\text{m}$ の焼結体の気孔の累積体積分率である。いずれも、平均気孔径の $\pm 30\%$ の範囲内に全気孔の50%以上が含まれている。

本発明では、このように、平均気孔径から $\pm 30\%$ の範囲内に全気孔の50%以上が含まれるのが好ましい。また、20  $\mu\text{m}$ 以下の気孔の累積体積分率は、ほぼ0であることが好ましく、加えて、リン酸カルシウム多孔体の骨格表面を微視的に観察しても、殆ど気孔が無く、リン酸カルシウム粒子の丸味による凹凸のみが存在することが好ましい。

生体用部材は、特に強度においてすぐれているハイドロキシアパタイトからなることが好ましい。その純度も98%以上が好ましく、100%であれば特によい。このような部材は、例えば東芝セラミックス株式会社から入手することができる。

また、本発明は、このように内部に血液などが全体的に浸入しやすい特徴、連通孔が大きい特徴、及び、表面積が大きいことを利用して、気孔内表面に各種の骨を形成するに適するものなどをコーティング等することができる。コーティング等させるものとしては、細胞接着促進物質、細胞増殖促進物質、骨形成促進物質、骨吸収抑制物質、血管新生促進物質などの活性物質や細胞および遺伝子組換えを施した細胞などである。

これらは、液状にし、また、培養液中で培養したものを、本発明の生体用部材の特性を利用し、隅々まで浸透させる。一般には浸漬すれば容易に全体に行き渡るが、細胞培養などで細胞が大きな場合や粘性の大きな場合などは、生体用部材のある面に負圧をかけて吸引することができる。

いずれにしても、全体に対する浸透性の良さと表面への付着性の良さの両方を兼ね備える生体用部材を利用することにより、従来の製品ではできなかった厚肉な部材であっても中心部まで一様に行き渡らせることができる。

ハイドロキシアパタイトは吸着性が強く、特にタンパク質や足場依存性 (anchorage dependent) 細胞は、容易にハイドロキシアパタイト表面に吸着される。なお、単なる接触で吸着されづらい場合には、予めハイドロキシアパタイトにラミニン等の細胞接着性タンパク質やヘパリンなどを加えた後に、付着すべき活性物質や細胞を添加すればより好ましい。

その活性物質は細胞接着促進物質であっても良い。細胞接着促進物質は、「細胞外マトリックスの構成要素」及び「接着分子」を含む用語として使用する。その細胞外マトリックス構成要素には、(1) 基底膜、(2) コラーゲン、エラスチン等の繊維性タンパク質、(3) フィブロネクチン、ラミニン、ビトロネクチン等の細胞接着性糖タンパク質、(4) ヘパリン、ヒアルロン酸、コンドロイチン硫酸を含むグリコサミドグリカン等の複合糖質が含まれるが、これらに限定されない。

また、接着分子は、細胞接着分子、接着因子、及び接着タンパク質と同義であり、E-セレクトリン、P-セレクトリン、ICAM-1 (=intercellular adhesion molecule-1)、VCAM-1、CD-18、CD-44などが含まれるが、これらに限定されない。

さらに、活性物質は細胞増殖促進物質であっても良い。細胞増殖促進物質とは、細胞の成長、分裂、分化および機能促進などの生理活性を示す物質を意味し、「増殖因子」及び「分裂促進因子」を含む。その増殖因子は、成長因子と同義であり、TGF- $\beta$ スーパーファミリー、HGF (=hepatocyte growth factor) などを含むがこれに限定されない。また、分裂促進因子は、マイトジェンと同義であり、コンカナバリンAなどのレクチンを含むがこれらに限定されない。

また、活性物質は骨形成促進物質であっても良い。骨形成促進物質（骨形成因子とも言われる）とは、BMPファミリー、TGF- $\beta$ スーパーファミリー、SAMP8などである。また、活性物質は骨吸収抑制物質であっても良い。その骨吸収抑制物質とは、カルデクリンなどである。

あるいは、活性物質は血管新生促進物質であってもよい。血管新生促進物質とは、VEGF (=vascular endothelial growth factor)、PDGF (=platelet-derived growth factor)、b-FGF (b-fibroblastic growth factor)、VEGF受容体 (Flt-1 (VEGFR-1)、Flk-1 (VEGFR-2)、Flt-4 (VEGFR-3))、angiopoietin family受容体、trehalose 6, 6'-dimycolate (=TDM, TIE2/TEK、TIE1) などである。

そして、活性物質が細胞接着促進物質、細胞増殖促進物質、骨形成促進物質、骨吸収抑制物質、血管新生促進物質の内の2種以上の組み合わせであっても良い。活性物質は液状にして、生体用部材を浸漬または接触させることにより容易に気孔表面に膜状に形成させることができる。その後乾燥させても良いし、冷凍または低温保存にて長期に渡り保存できる。もちろん保存せずにすぐに使用することもできる。

また、気孔1 (11) 内に骨形成細胞を導入しても良い。骨形成細胞は骨芽細胞であっても良いし、軟骨細胞を含んでいても良い。生体から取り出したままの、または、in-vivo、in-vitroにて骨形成細胞を予め、請求項1～10記載の生体用部材に導入し、そのまま、または、骨形成細胞を更に培養したものを患者に適用するのである。これにより、術後、数日から数週間の間には体内で患者自らの力によらなければならない回復が予め体外で行われることになる。

あるいは、気孔1 (11) 内に自家骨髄細胞を導入しても良い。特に自家骨髄細胞を用いれば、当然拒絶反応はなく、また、肝炎などの病気に感染する恐れがない。ただし、老人の場合など患者の細胞自体に活力がない場合は、あまり効果が望めない場合がある。

また、気孔1 (11) 内に同種骨髄細胞を導入しても良い。他人の細胞を導入する同種骨髄細胞を用いれば、本人の細胞に活力がない場合でも施術部の細胞に活力を持たせることができる。

さらに、気孔1（11）内に胎児骨髓細胞を導入してもよい。あるいは、気孔内に未分化幹細胞を導入しても良い。未分化幹細胞とは、例えばES細胞（=Embryonic stem cell 胚性幹細胞）、EG細胞（=Embryonic germ cell 胚性生殖細胞）などがある。

また、前記活性物質を1または2種以上付着させた部材に骨形成細胞、自家骨髓細胞、同種骨髓細胞、胎児骨髓細胞、未分化幹細胞を導入すると、いっそう細胞の働きを活発化することができる。

あるいは、気孔1（11）内に活性因子の遺伝子導入した骨形成細胞を導入しても良い。活性因子とは、TGF- $\beta$ 、BMP、HGF、EGFなどのように、細胞の成長、分裂、分化の活性化および機能促進などが可能となるものであり、必要に応じて適するものを選択する。これらを遺伝子レベルで細胞へ組み込むことにより、骨形成細胞が活発に活動するようになる。

そして、気孔1（11）内に活性因子の遺伝子導入した自家骨髓細胞を導入しても良い。自家骨髓細胞であれば、拒絶反応や感染の恐れがないことは前述の通りであるが、遺伝子を組換えれば、老人であっても自らの細胞を活発に働かせるようにすることができる。

また、気孔1（11）内に活性因子の遺伝子導入した同種骨髓細胞を導入しても良い。気孔1（11）内に活性因子の遺伝子導入した胎児骨髓細胞を導入しても良い。あるいは、気孔1（11）内に活性因子の遺伝子導入した未分化幹細胞を導入しても良い。

さらに、前記活性物質を1または2種以上付着させた部材に、活性因子の遺伝子導入した自家骨髓細胞、活性因子の遺伝子導入した同種骨髓細胞、活性因子の遺伝子導入した胎児骨髓細胞、活性因子の遺伝子導入した未分化幹細胞を導入しても良い。これらの組み合わせは、本発明の中でも最も効果大である。

また、請求項1～10の生体用部材の気孔内表面に薬剤を、例えば、浸漬、含浸、吸引などの方法により充填やコーティング等を行うことにより、徐放剤とすることができる。このとき、リン酸カルシウム焼結体は、徐放完了後、体外に取出しても良いし、可能であれば、骨として再生させても良い。

本発明の図1-14の実施例に係わる実験例（examples）を説明する。

実験例1：気孔率が75%で、図1、図12と同様の気孔形状を有する平均気孔径が300 $\mu$ m及び150 $\mu$ mのアパタイト100%焼結体からなる生体用部材角柱体（10×20×40mm）をそれぞれ準備し、血液を1cc滴下したところ、スポンジ上に滴下したように瞬時にすべてを吸収した。

実験例2：気孔率75%で平均気孔径が150 $\mu$ m、300 $\mu$ m、600 $\mu$ mの $\phi$ 10×6mm（直径10mm、長さ6mm）の本発明のハイドロキシアパタイト製生体用部材と、同じくハイドロキシアパタイトから成る気孔率50%、平均気孔径100 $\mu$ mの $\phi$ 10×6mmの市販されているA製薬製の部材（比較例）の4種類の円柱を用意し、それぞれに約200 $\mu$ lの培養液（アミノ酸や様々なサイトカインを含んだ血漿が入っている液体で粘性は水に近い）を滴下したところ、本発明の生体用部材は3種類ともにスポンジの如くすべてを吸収した。そして、（比較例の）A製薬製の部材は全く培養液を吸収しなかった。

実験例3：平均気孔径300 $\mu$ mの $\phi$ 10×6mmの本発明のハイドロキシアパタイト製生体用部材に骨芽細胞を含んだ細胞浮遊液を滴下したところ、スポンジ上に滴下したように瞬時に吸収した。その後37℃、5%CO<sub>2</sub>、の条件下にて2日間培養し、円柱の内部を観察したところ、内部に無数の細胞の接着を認めた。図7に、気孔1（11）内に細胞4が付着した状態を示す。

実験例4：気孔率75%で平均気孔径が150 $\mu$ m、300 $\mu$ m、600 $\mu$ mの3種類の本発明のハイドロキシアパタイト製生体用部材を、 $\phi$ 6×15mmの円柱体でそれぞれ準備した。

それらをラビットの大腿骨に埋込み、術後1週間、3週間、6週間後に取出し、ホルマリン固定、脱灰処理後、ヘマトキシリン・エオジン染色し、光学顕微鏡にてハイドロキシアパタイト内の組織侵入、骨新生の様子を観察した。

その結果を以下の①～③に示す。

① 術後1週間後には平均気孔径150 $\mu$ m、300 $\mu$ m、600 $\mu$ mの3種類ともに内部の気孔すべてに肉芽組織を認め、血管も一部観察された。骨新生は、ハイドロキシアパタイト表層にわずかに認めるのみであった。

② 術後3週間後には $\phi$ 6mmの円柱のほぼ最深部（中央部）まで気孔の辺縁に張付くように骨新生が見られ、骨新生部の表面積を測定したところ、平均気孔

径が600  $\mu\text{m}$ よりは300  $\mu\text{m}$ が、300  $\mu\text{m}$ よりは150  $\mu\text{m}$ のほうが若干上回っていた。このころ気孔径の大きなものでは、血管がよりはっきりと確認でき、また、そのような気孔の中心部は、多数の骨髄細胞が存在した。

③ 術後6週間後には②の骨新生に加えて全ての気孔径において気孔内に骨髄細胞が観察され、造血機能をもち、ハイドロキシアパタイトを埋込む前の骨髄に近い状態になったと考えられる。さらに、この段階でハイドロキシアパタイトの強度を測定したところ、埋込み前の約2倍まで強度が向上していた。

図8 Aに、気孔1 (11) 内に小血管5が形成され始めた状態を示す(ただし、細胞の様子は省略)。図8 Bに、気孔1 (11) 内に骨髄細胞9が形成された様子を示す(ただし、血管の様子は省略)。

実験例4に対する比較例1：直径6、長さ15 mmの前述の特性を有する部材を、ラビットの大腿骨に埋込み、術後3週間、6週間後に観察したところ、アパタイト表面での母床骨との接着は認めたが、内部への組織の侵入は全く認められなかった。

以上の実験例1～実験例4、及び、比較例1の結果等から、細胞定着や骨の再生は、平均気孔径100～600  $\mu\text{m}$ 程度の平均気孔径が有効であり、中でも平均気孔径100  $\mu\text{m}$ 以上350  $\mu\text{m}$ 以下と比較的小径の方が好ましいと考えられる。特に、平均気孔径120  $\mu\text{m}$ 以上220  $\mu\text{m}$ 以下のものが優れている。

実験例5：気孔率75%で図1と同様の気孔形状を有する気孔径300  $\mu\text{m}$ の $\phi 10 \times 6 \text{ mm}$ の円柱(a)「成長因子なし」と円柱(b)「VEGF血管内皮増殖因子3  $\mu\text{g}$ /blockを添加」の2種類をマウスの広背筋筋膜下に移植した。移植後3週間後に取出し、アパタイト内の組織を観察した。その結果を、以下の④⑤に示す。

④ 成長因子なしでは細胞の侵入がアパタイトの表層から約1 mm程度にすぎなかった。

⑤ VEGFを添加したものでは、アパタイトの中心部にまで細胞の侵入を認めた(表層から3 mm～4 mm以上細胞が侵入していることとなる)。

図9は、気孔1 (11) 内に活性物質6を付着させた状態を示す。活性物質6は、付着の様子をわかりやすくするために誇大して図示しているが、実際にはタンパク質などがコーティングされても殆ど厚みとしては見えない場合もある。な

お、コラーゲンなどであれば、ある程度の厚みを確認することができる。

図10は、図9の部材で動物実験により細胞4が活性物質上に付着した様子を  
示す。図11は、図9の部材に細胞4を導入し、培養により気孔1（11）内に  
たくさんの細胞4を増殖させた状態を示す。

なお、図7～図11における細胞の数等は、それぞれの特徴が相対的に理解で  
きるように示したものであり、実際の様子を正確に表現したものではない。実際  
には細胞はもう少し小さく見え、その数ももっと多くなる。

図13は、図1の生体用部材の気孔の分布の様子を示したものであり、図14  
は、図1と同様の気孔を持つ平均気孔径 $190\mu\text{m}$ の生体用部材の気孔の分布の  
様子を示したものである。

図13及び図14のグラフは気孔径 $300\mu\text{m}$ および $190\mu\text{m}$ の焼結体の気  
孔の累積体積分率である。本発明ではこのグラフのように平均気孔径の $\pm 30\%$   
範囲内に全気孔の $50\%$ 以上が含まれるのが好ましい。また、 $20\mu\text{m}$ 以下の気  
孔の累積体積分率はほぼ0であることが好ましく、加えてリン酸カルシウム多孔  
体の骨格表面を微視的に観察しても殆ど気孔が無くリン酸カルシウム粒子の丸み  
による凹凸のみが存在することが好ましい。

累積体積分率 $50\%$ の気孔径からそれより $30\%$ 気孔径の大きな範囲（すなわ  
ち、平均気孔径 $300\mu\text{m}$ なら、 $300\mu\text{m}$ から $390\mu\text{m}$ の気孔径の範囲）に  
含まれる累積体積分率が $25\%$ 以上であるように平均気孔径付近に気孔が集中し  
ていることが好ましく、 $30\%$ 以上が特に好ましい。これらの気孔は、本発明の  
効果を得るのに最も重要な気孔となるからである。

一般的には、例えば70才ほどの老人が骨折したとすれば、骨折部位、程度に  
もよるが、回復まで、一般に数ヶ月から1年の時間がかかる。特に大腿骨などを  
骨折すると時間がかかり、臥床期間が長いと寝たきりになる傾向が高くなる。

これに対し、本発明の生体用部材を用いれば細胞培養の様子から癒合にかかる  
時間は半分程度となり、さらに遺伝子組換え技術を用いれば、さらに早まるばか  
りか、骨密度が低下し日常生活に支障をきたすような患者の場合であっても再び  
回復させることが望める。また、骨粗鬆症に対する治療にも十分応用できる。

この様に、本発明の生体用部材では、ほぼ球状の気孔1（11）ができ、連通

孔2以外ではその球状気孔が維持されているため、連通孔2が確保されていないが、単位体積当たりの表面積が格段に大きく、毛細管現象によって内部まで体液が行き渡り、血液と接触する割合が高く、より多くの細胞4が付着しやすい。

さらに、活性物質6などを全体に行き渡らせることができ、また、表面に付着させやすいため、種々の活性物質6を付着させたものや細胞導入をしたものが作製しやすく、さらにその後の培養も容易で、それを患者に用いることにより術後の著しい回復が可能となるものである。

本発明の生体用部材は、骨に欠損が生じた場合に用いるのみならず、生体内に留置し、長期に渡って薬剤を放出する徐放剤にも応用可能である。また、生体用部材の中心部や外表面などの一部に強度向上などを目的として緻密な生体用部材を適宜配置しても良い。そのようにしてもそのまわりの多孔質の部分だけで体液の循環が可能のため、本発明の効果は十分に期待できる。さらに、本発明の部材は、その形状は、様々なものであって良く、当然、必要な場合は顆粒状としても良い。

多孔質のリン酸カルシウム系焼結体からなるため、生体への馴染み性が良好で生体為害性がなく、また、気孔率を適切な値に設定したことにより、骨の欠損部の補填用として必要な強度を十分に確保することができる。そして、適宜、必要な形状に加工することができ、しかも、内部にわたって構造が均一となり品質むらが発生せず、信頼性が高い。

その気孔11同士が、連通孔2で連通されるため、単位体積当たりの表面積を大きくとれ、すぐれた毛細管現象によって、内部まで体液が行き渡り、血液と接触する割合が高く、より多くの細胞4を付着させることができ、生体への一体化が速やかにおこなわれる。

また、強度の向上などを目的として、その中心部に緻密な部材を適宜配置しても、まわりの多孔質の部分だけで体液の循環が可能となるため、症状に応じた幅広い適用が可能となる。

さらに、骨に欠損が生じた場合のみでなく、生体内に留置し、長期に渡って薬剤を放出するための徐放用部材にも応用可能である。この場合、生体への一体化が可能であれば、摘出のための再手術は不要である。



平均気孔径をより好ましい値に設定したので、よりすぐれた毛細管現象を期待することができ、内部まで体液をさらに効率よく行き渡らせることができる。

連通孔2の直径を、より好ましい値に設定したので、気孔1（11）内への体液の循環がより活発となる。

平均気孔径以上の気孔11の平面積に占める割合を、好ましい値に設定したので、気孔1（11）内への細胞4の侵入が容易となり、かつ、必要な強度を確保することもできる。

平均気孔径以上の気孔11の平面積に占める割合を、より好ましい値に設定したので、気孔1（11）内への細胞4の侵入がさらに容易となり、かつ、必要な強度をより確実に確保することもできる。

毛細管現象にて中心部まで水を浸入させるようにしたので、体液や細胞を中心部まで浸潤させることができる。

毛細管現象にて中心部まで血液を浸入させるようにしたので、体液や血液を中心部まで浸潤させることができる。

連通孔2の円周部の厚さを、リン酸カルシウム粒子ひとつの厚み程度とするので、そのエッジ（開口）が薄く鋭く形成され、表面積が広くなり、その薄い部分が、骨に置換されやすくなる。

気孔1を、スラリーの攪拌による起泡により形成するので、気孔が略球状となり、連通孔径が大きくなる。また、連通孔2の円周部が、薄く鋭く形成され、表面積が広くなるため、その薄い部分が、骨に置換されやすくなる。

リン酸カルシウム系焼結体を、ハイドロキシアパタイト8としたので、特に、タンパク質や足場依存性（anchorage dependent）細胞が、表面に容易に吸着される。

気孔1内に、骨形成細胞を導入するので、術後、数日から数週間の中に体内で患者自らの力によらなければならない回復が予め体外で行われるため、速やかな回復を期待できる。

気孔1内に、自家骨髓細胞を導入するので、拒絶反応がなく、また、肝炎などの病気に感染する恐れがなくなる。

気孔1内に、同種骨髓細胞を導入するので、本人の細胞に活力がない場合でも

施術部の細胞に活力を持たせることができる。

気孔1内に、胎児骨髄細胞を導入するので、細胞の働きを一層活発化することができる。

気孔1内に、未分化幹細胞を導入するので、細胞の働きを一層活発化することができる。

気孔1内に、活性因子の遺伝子導入した骨形成細胞を導入するので、細胞の成長、分裂、分化の活性化および機能促進などが可能となり、これらを遺伝子レベルで細胞へ組み込むことにより、骨形成細胞が活発に活動するようになる。

気孔1内に、活性因子の遺伝子導入した自家骨髄細胞を導入するので、拒絶反応や感染の恐れがなく、遺伝子を組換えれば、老人であっても自らの細胞を活発に働かせるようにすることができる。

気孔1内に、活性因子の遺伝子導入した同種骨髄細胞を導入するので、本人の細胞に活力がない場合でも施術部の細胞に活力を持たせることができる。

気孔1内に、活性因子の遺伝子導入した胎児骨髄細胞を導入するので、細胞の働きを一層活発化することができる。

気孔1内に、活性因子の遺伝子導入した未分化幹細胞を導入するので、細胞の働きを一層活発化することができる。

気孔1内表面に、活性物質6を付着させたので、細胞を吸着させやすくなる。

活性物質6が、細胞接着促進物質であるので、細胞を接着（吸着）させやすくなる。

活性物質6が、細胞増殖促進物質であるので、細胞の増殖が促進される。

活性物質6が、骨形成促進物質であるので、骨の形成が促進される。

活性物質6が、骨吸収抑制物質であるので、骨の吸収が抑制される。

活性物質6が、血管新生促進物質であるので、血管の新生が促進される。

活性物質6が、細胞接着促進物質、細胞増殖促進物質、骨形成促進物質、骨吸収抑制物質、血管新生促進物質の内の2種以上の組み合わせからなるので、細胞の吸着や増殖が盛んとなり、また、骨の形成が促進され、あるいは、骨の吸収が抑制され、また、血管の新生が促進される。

骨形成細胞を導入するので、術後、数日から数週間間に体内で患者自らの力

によらなければならない回復が予め体外で行われるため、速やかな回復を期待できる。

自家骨髓細胞を導入するので、拒絶反応がなく、また、肝炎などの病気に感染する恐れがなくなる。

同種骨髓細胞を導入するので、本人の細胞に活力がない場合でも施術部の細胞に活力を持たせることができる。

気孔1内に胎児骨髓細胞を導入するので、細胞の働きを一層活発化することができる。

気孔1内に未分化幹細胞を導入するので、細胞の働きを一層活発化することができる。

気孔1内に活性因子の遺伝子導入した骨形成細胞を導入するので、細胞の成長、分裂、分化の活性化および機能促進などが可能となり、これらを遺伝子レベルで細胞へ組み込むことにより、骨形成細胞が活発に活動するようになる。

気孔1内に活性因子の遺伝子導入した自家骨髓細胞を導入するので、拒絶反応や感染の恐れがなく、遺伝子を組換えれば、老人であっても自らの細胞を活発に働かせるようにすることができる。

気孔1内に活性因子の遺伝子導入した同種骨髓細胞を導入するので、本人の細胞に活力がない場合でも、施術部の細胞に活力を持たせることができる。

気孔1内に活性因子の遺伝子導入した胎児骨髓細胞を導入するので、細胞の働きを一層活発化することができる。

気孔1内に活性因子の遺伝子導入した未分化幹細胞を導入するので、細胞の働きを一層活発化することができる。

徐放剤として使用することができる。

#### 図15の実施例

人工関節のステム部を骨に導入する際には、骨端を除去しステム挿入用の穴をドリルなどで形成し、ステムを挿入し固定している。ステムは一般にチタン合金などであり、骨となじみにくい。そのため、骨に固定されるのに時間がかかり、その間、荷重がかかるたびにズレを生じ痛みを感じることもある。

本発明の実施例においては、人工関節の骨肉に挿入される部分の外表面に特定

の気孔形状を有するリン酸カルシウム系多孔質体を配置する。そうすることにより、その特定の気孔形状であるが故に骨になじみやすく、固定が早く行われ、痛みを早期に軽減させることができる。

実際に本発明の生体用部材の外表面を構成する多孔質体をブロック状に形成し、骨肉に挿入すると、多孔質体の部位で骨の再生が始まり、その様子がレントゲンに白く写るのに従来の多孔体では3ヶ月程度かかっていたところが、3週間で確認できるようになった。

緻密な部材21は、必要な形状に加工し、生体内に固定する。多孔質の部材22に血液などが侵入し、酸素や栄養分が十分に行き渡る。血液など体液が循環すれば細胞が部材内壁面に付着し始める。

本発明の生体用部材は表面積が大きく細胞が付着する機会が多い。また、平均気孔径以上の大きな気孔が25  $\mu\text{m}$ 以上の開口部を有するので血液などが入り込みやすい。気孔同士が互いに繋がっているので部材の内部の部位においても迅速に骨に置換され始める。

平均気孔径以上の気孔を中心に迅速に全体に血液が行き渡るので、平均気孔径以下の小さな気孔においても大きな気孔と同様に血液などが行き渡る。

本発明の生体用部材の多孔質の部材は、その最大気孔径が平均気孔径の3倍以内であることが好ましい。局所的に大きすぎる気孔は強度、細胞付着性の面から好ましくない。好ましくは、2倍以内である。

図13及び図14のグラフは、図15の実施例についても当てはまる。

本発明の生体用部材は、リン酸カルシウム系焼結体の中でも特に強度においてすぐれているハイドロキシアパタイトから成ることが好ましい。その純度も98%以上が好ましく、100%であれば特によい。

また、本発明は、このように内部に血液などが全体的に侵入しやすく表面積が大きいという特徴を利用して、気孔内表面に各種の骨を形成するに適するものなどをコーティングすることができる。

コーティングさせるものとしては、細胞接着促進物質、細胞増殖促進物質、骨形成促進物質、骨吸収抑制物質、血管新生促進物質などの活性物質や細胞および遺伝子組換えを施した細胞などである。

これらは、液状にし、また、培養液中で培養したものを、本発明の生体用部材の特性を利用し、隅々まで浸透させる。一般には浸漬すれば容易に全体に行き渡るが、細胞培養などで細胞が大きな場合や粘性の大きな場合などは、生体用部材のある面に負圧をかけて吸引することができる。いずれにしても、全体に対する浸透性の良さと表面への付着性の良さの両方を兼ね備える本発明の生体用部材を利用することにより、従来の製品ではできなかった厚肉な部材であっても中心部まで一様に行き渡らせることができる。

以下に、本発明の図15の実施例に係わる実験例 (examples) を説明する。

実験例6：直径10mm、長さ100mmの気孔率0のチタン合金棒の外表面に溶射によりハイドロキシアパタイト膜を形成し、更にその上に平均粒径1mm、気孔率75%、平均気孔径150 $\mu$ mの顆粒状の多孔質アパタイト層を1.5mmの厚みで設け、加熱により接着した。

実験例7：直径10mm、長さ100mmの気孔率0のチタン合金棒の外表面に接着剤を介して平均粒径2mm、気孔率75%、平均気孔径300 $\mu$ mの顆粒状の多孔質アパタイト層を2.5mmの厚みで設け、接着した。

実験例8：直径10mm、長さ100mmの気孔率10%のアルミナ棒の外表面に溶射によりアパタイト膜を形成し、更にその上に平均粒径1mm、気孔率75%、平均気孔径150 $\mu$ mの顆粒状の多孔質アパタイト層をアパタイト含有スラリーを介して1.5mmの厚さで設け、加熱により接着した。

実験例9：直径10mm、長さ100mm、気孔率0のアパタイト棒の外表面にアパタイト含有起泡スラリーを塗布し、焼成して気孔率75%、平均気孔径150 $\mu$ mの多孔質の部材22を3mmの厚さで設けた。

実験例10：10×10×100mm、気孔率5%のアルミナ柱の外表面にアパタイト含有起泡スラリーを塗布し、あらかじめ焼成しておいた気孔率75%、平均気孔径150 $\mu$ mの多孔質の部材22を2mmの厚さでひとつの面に貼り付け加熱した。

実験例6～10のいずれも多孔質の顆粒は緻密体にしっかり固定されていた。また、多孔体の気孔は特定の形状を維持していた。これらの多孔質の部材2に血液を滴下すると、多孔質の部材2全体に広く行き渡った。

本発明の生体用部材は、外表面の一部または全部を形成する多孔質の部材 2 2 の各気孔 3 が比較的均一な大きさで、それらが互いに連通しており、特に平均気孔径以上の気孔においてその連通孔が大きいために血液や細胞の侵入が容易で、早期にリン酸カルシウムから成る多孔質の部材 2 2 で骨の再生が始まり、緻密な部材 2 1 と骨とを馴染ませることができるものである。

よって、連通孔が確保されていながら単位体積当たりの表面積が格段に大きく、毛細管現象で内部まで体液が行き渡り、血液と接触する割合が高く、より多くの細胞が付着しやすい。

さらに、活性物質などを全体に行き渡らせることができ、また、表面に付着させやすくなり、種々の活性物質を付着させたものや細胞導入をしたものが作製しやすく、さらにその後の培養も容易で、それを患者に用いることにより術後の著しい回復が可能となるものである。このような多孔質の部材 2 2 を緻密な部材 2 1 の外表面に配置すれば、骨との馴染みが早く、早期に一体化される。

緻密な部材 2 1 は、そのままでは骨の中に埋設しても隙間ができたり、ずれたりの繰り返しでなかなか馴染まないが、その表面に特定の気孔形状の多孔質の部材 2 2 が設けられるので、骨との馴染みが格段に早まる。また、緻密な部材 2 1 によって、（生体用部材全体が多孔質の場合と比較してさらに）強度が保たれる。

すなわち、気孔内に血液や細胞が浸潤しやすい。また、骨の再生を促すことができる。また、方向性が無く、強度を保ちやすい。また、細胞の取付く面積を大きくすることが可能である。

また、緻密な部材 2 1 の外表面の一部又は全部が多孔質の部材 2 2 とされるので、強度を保ちながら気孔の表面積を大きくすることが可能であり、骨の迅速な再生を可能とする。また、隅々まで体液が浸潤する。また、気孔内に体液に加えて細胞が侵入しやすくなる。また、酸素、栄養、細胞などの通過量が格段に向上し、好ましい。また、生体部材内全体の体液の循環を良くし、細胞も生体用部材の深部まで侵入しやすくなる。

また、気孔内への体液の循環が活発となる。また、加圧成形も必要なく、気孔が扁平になるなどの方向性が無く、かつウレタンの接点が開口する部材に比べて、格段に連通孔が大きくなり、さらに同時に表面積も大きくできる。

乾燥状態で、水及び血液の滴下により全体を濡らすことが可能である。また、前処理無しで、乾燥状態であっても、例えば、水の中に一部を浸漬すると毛細管現象で水を吸上げることができる。また、水を垂らすと内部を流れるようにして底部まで行き着くことができるという特性を備える。また、生体用に前処理無しで用いることができる。

リン酸カルシウム系焼結体と金属や別材質のセラミックスとは、熱膨張が異なるなどの理由で接合、接着が難しい場合があるが、中間層を設けることにより、簡単に接合、接着を行うことができる。

また中間層により各種材料の接合、接着を容易に行うことができる。骨と生体用部材の一体化を早めることができる

#### 図16-23の実施例

図16は、病気や怪我により切除しなければならない部分に使用する生体用部材を示す。

例えば、病気や怪我により切除しなければならない部分を手術により、予め切除し、その欠損部の状況により適当な大きさと形状の生体用部材を準備する。この時、骨の外表面が緻密な部分31となるように生体用部材の形状、大きさを選定し、必要があれば加工する。挿入に際しては、多孔質の部分32が骨の内部に位置し、緻密な部分31が骨の外表面と同じ面を成すように配置する。

この時、緻密な部分31に当て木を当てるなどして、衝撃が小さくなるようにして、プラスチックハンマーなどで少しずつたたき込む。多孔質の部分32は骨と接触し多少表面が欠けることもあるが、欠けた粉は余分な空間部を埋める働きをするので骨と生体用部材の間に余分な空間が残ってしまうよりもむしろ好ましい。緻密な部分31は打設に耐え、打設面が粉砕されにくくなる。さらに全体として形状を維持し、骨の外表面を形成するのによい。打撃を与えれば緻密な部分31に亀裂が入る場合もあるが、粉々に粉砕されることはないので、術後の回復には影響ない。

緻密な部分31はアパタイトの緻密体であることが好ましい。

緻密な部分31には、生体用部材を埋設・使用するときにかかる荷重の程度により必要があれば、アパタイトの緻密体に替えて、チタンなどの金属材やアルミ

ナなどのセラミックスを用いても良いし、アパタイトのコーティングを施したチタンなどの金属材やアルミナなどのセラミックスを用いても良い。

生体用部材の多孔質の部分32はスラリーを起泡させ、気泡を固定し焼成することにより形成される。このとき、スラリー原料中のリン酸カルシウム粒子は、平均粒径がサブミクロンオーダー（すなわち、 $0.1\mu\text{m}$ 以上 $1\mu\text{m}$ 未満）の粒径であることが好ましく、最大粒径もサブミクロンオーダーであることが好ましい。

また、起泡量を変えた2種類以上のスラリーを使って製造しても良い。また、予め緻密な部分31を通常のファインセラミックスの成形方法により形成しておき、その上に起泡スラリーを流して固定しても良い。さらに、別々に形成された緻密な部分31と多孔質の部分32を焼成の前または後に接着し、固定しても良い。このような場合、緻密な部分31と多孔質の部分32の間に、中間的な性質を有する中間層を配置しても良い。

気孔は、ほぼ球状に形成されているが、隣の気孔と接してその界面に連通孔を形成する場合は、平面形状が二つの円を一部重ねて描いたときの輪郭のような形状となる。この様な形状を用いるのは、表面積を大きくする目的からである。本発明の生体用部材の気孔同士の境目である連通孔は、ビーズの焼き抜きによるものと比べれば格段に広く、かつ焼結後であっても連通孔の円周上にエッジが鋭く残されている。

エッジは血液など体液を流通させやすくする目的でエッチングなどにより若干であれば落としても良い。

本発明の気孔径は、例えば樹脂包埋により測定することができる。そして、その50%体積気孔径（すなわち、大きな気孔または小さな気孔から体積を積算していき、その値がちょうど気孔全体の50%になったときの気孔の径）を平均気孔径としている。

本発明の部材は、気孔同士が大きな連通孔で互いに繋がっているので部材の内部の部位においても迅速に骨に置換され始める。平均気孔径以上の気孔を中心に迅速に全体に血液が行き渡るので、平均気孔径以下の小さな気孔においても大きな気孔と同様に血液などが行きわたる。



本発明の生体用部材は、多孔質の部分32において、その最大気孔径が平均気孔径の3倍以内であることが好ましい。局所的に大きすぎる気孔は強度、細胞付着性の面から好ましくない。好ましくは、2倍以内である。

図13及び図14のグラフは、図16-23の実施例にも当てはまるものである。このグラフ図のように、多孔質の部分32は平均気孔径の±30%の範囲内に、全気孔の50%以上が含まれるのが好ましい。また、20μm以下の気孔の累積体積分率は、ほぼ0であることが好ましく、加えて、多孔質の部分32（リン酸カルシウム多孔体）の骨格表面を微視的に観察しても、殆ど気孔が無く、リン酸カルシウム粒子の丸みによる凹凸のみが存在することが好ましい。

また、本発明は、このように内部に血液が全体的に侵入しやすく表面積が大きいという特徴を利用して、気孔内表面に各種の骨を形成するに適するものなどをコーティングすることができる。

コーティングさせるものとしては、細胞接着促進物質、細胞増殖促進物質、骨形成促進物質、骨吸収抑制物質、血管新生促進物質などの活性物質や細胞および遺伝子組換えを施した細胞などの内の少なくとも一つである。

これらは、液状にし、また、培養液中で培養したものを、本発明の生体用部材の特性を利用し、隅々まで浸透させる。一般には浸漬すれば容易に全体に行き渡るが、細胞培養などで細胞が大きな場合や粘性の大きな場合などは、生体部材のある面に負圧をかけて吸引することができる。いずれにしても、全体に対する浸透性の良さと表面への付着性の良さを兼ね備える本発明の生体用部材を利用することにより、従来の製品ではできなかった厚肉な部材であっても中心部まで一様に行き渡らせることができる。

図17は、他の実施例を示している。多孔質の部分32が円筒体であって、緻密な部分31が、多孔質の部分32の内部に収納されて設けられる円柱体とされる。この場合、緻密な部分31が内部に形成されているので、主に大きな荷重がかかる場合など、外部からの負荷に耐えるのに適する。すなわち、外表面の多孔質の部分32の外表面が骨に置換・再生されて強度が出るまでの間、多孔質の部分32を保護し、生体用部材の強度を維持することができる。

緻密な部分31が多孔質の部分32の内部に形成されるので、緻密な部分31

が荷重を支え、多孔質の部分 3 2 を守る役目をする。この場合、緻密な部分 3 1 はアパタイトの緻密体であることが好ましい。

図 1 8 は、さらに他の実施例を示している。全体の形が三角錐状で、底面側が緻密な部分 3 1 であって、頂点側が多孔質の部分 3 2 とされる。この形状は、実際の手術によく利用される形状である。そして、緻密な部分 3 1 を打って、この生体用部材を打設することができる。

図 1 9 は、さらに他の実施例を示している。緻密な部分 3 1 が円筒体であって、多孔質の部分 3 2 がその円筒体の内部に収納状に設けられる円柱体とされる。たとえば、緻密な円筒体の中に多孔質の円柱体が打設により打ち込んで一体化される。この場合、例えば、大腿骨、上腕骨などの棒状の骨の中間部を本発明の生体用部材だけで形成することができ、好ましい。

図 2 0 は、さらに他の実施例を示している。全体の形状が直方体であって、外表面の一面のみが緻密な部分 3 1 とされる。例えば大きな骨の一部に本発明の生体用部材を埋設するのに適し、好ましい。

図 2 1 は、さらに他の実施例を示している。緻密な部分 3 1 が外表面の一部及び内部に形成される。具体的には、全体の形が三角錐状で、底面が緻密な部分 3 1 である。そして、打撃部（底面）から内部に向う方向に、垂直に緻密な部分 3 1 が設けられる。

上述の構成により、例えば、骨に埋設するときに、緻密な部分 3 1 をたたいて挿入することができる。また、外表面の多孔質の部分 3 2 が骨に置換されるまでの間、生体用部材の強度を維持することができる。また、打撃部から内部に向けて、垂直に緻密な部分 3 1 が設けられるので、打撃の力が内部に効率良く伝達される。

図 2 2 は、さらに他の実施例を示している。全体形状が円柱であって、略円筒型の多孔質の部分 3 2 の外曲面側と内曲面側に緻密な部分 3 1 が設けられている。そして、略円筒型の多孔質の部分 3 2 の外曲面側と内曲面側の緻密な部分 3 1 は、所定高さに放射線方向に設けられた枝部 3 5 にて連結されている。

図 2 2 の構成により、例えば、骨に埋設するときに、緻密な部分 3 1 のうち略円筒型の多孔質の部分 3 2 の内曲面側の緻密な部分 3 1 をたたき、挿入すること

ができて好ましい。また、多孔質の部分32が骨に置換されるまでの間、生体用部材の強度を維持することができて好ましい。

図23は、さらに他の実施例を示している。全体形状が略円錐体であって、円錐体の頂点付近に多孔質の膨大部34が設けられる。骨に挿入するときに、膨大部34の一部が削れる。そのため、余分な空間を埋めることができる。

図16-23の実施例にかかわる examples を説明する。

実験例11： 生体用部材としてアパタイト100%、多孔質部（多孔質の部分32）は図1のような（実際には平均気孔径150 $\mu$ mである）気孔形状を有する気孔率75%、平均気孔径300 $\mu$ m、緻密部（緻密な部分31）は気孔率10%で、およそ底面の直径20mm、高さ26mmとなるように円錐を作成した。緻密部は底面に厚さ3mmだけ用い、他は多孔質部とした。

これを金属に正確に形成された底面の直径20mm、高さ25mmの穴にプラスチックハンマーで緻密体を軽くたたきながら挿入した。緻密部は割れることなく完全に挿入できた。挿入後、取り出してみると、円錐の側面においては、多孔質部の一部が粉末状に欠け、円錐の側面が、金属型の穴に適合していた。この取り出した円錐体に、血液を0.5ml滴下したところ多孔質部においてはスポンジ上に滴下したように瞬時に全てを吸収した。

実験例11に対する比較例2：上記実験例11と同様に、緻密部を有さず、多孔質部だけから成る円錐（底面の直径がおよそ20mm）を金属型にたたき込んだところ、斜面部が一部潰れて粉末化したことは同様であったが、打撃部の一部が粉碎され粉末化していた。この取り出した円錐体に、血液を0.5ml滴下したところ多孔質部においてはスポンジ上に滴下したように瞬時に全てを吸収した。

実験例12：直径25mm、内径20mm、高さ37.5mmの緻密なアパタイトの円筒体を作成し、その中に多孔質部を形成するためのアパタイトスラリーを充填し、乾燥し、焼成した。できあがった焼結体は、多孔質部の気孔率75%、直径20mm、高さ20mmの円筒体であった。焼結体は、上下からの圧縮に対して200MPaまで耐えた。

実験例13：直径20mm、内径14mm、高さ20mmの緻密なアパタイト焼結体の円筒体を作成し、その中にアパタイトスラリーから作成した多孔質焼結

体から成る直径14.1mm、高さ20mmの円筒体を挿入した。焼結体は、上下からの圧縮に280MPaまで耐えた。

実験例12、実験例13に対する比較例3：直径20mm、高さ30mm、気孔率75%の多孔質アパタイト焼結体の円筒体を作成した。焼結体は、上下からの圧縮に17MPaまで耐えた。

この様に、本発明の生体用部材では、多孔質の部分32においてほぼ球状の気孔ができ、一方、多数の大きな連通孔が確保されているから単位体積当たりの表面積が格段に大きく、毛細管現象で内部まで体液が行き渡り、血液と接触する割合が高く、より多くの細胞が付着しやすい。

さらに、活性物質などを全体に行き渡らせることができ、また、表面に付着させやすくなり、種々の活性物質を付着させたものや細胞導入をしたものが作製しやすく、さらにその後の培養も容易で、それを患者に用いることにより術後の著しい回復が可能となるものである。

本発明の生体用部材は、骨に欠損が生じた場合に使用可能であるのみならず、生体内に留置し、長期に渡って薬剤を放出する徐放剤にも応用可能である。また、生体用部材の中心部に強度向上などを目的として緻密な部材を適宜配置しても、多孔質の部分32だけで体液の循環が可能である。

多孔質の部分32に於て、気孔内に血液や細胞が浸潤しやすい。また、骨の再生を促すことができる。また、緻密な部分31を有するので、強度を保ちやすい。また、細胞の取付く表面積を大きくすることができる。そして、多孔質の部分32と緻密な部分31とを同時に有することにより、強度を保ちながら、気孔の表面積を大きくすることが可能であり、骨の迅速な再生を可能とする。

多孔質の部分は、隅々まで体液が浸潤する。また、気孔内に体液に加えて細胞が侵入しやすくなる。また、酸素、栄養、細胞などの通過量が各段に向上し、好ましい。また、生体部材内全体の体液の循環を良くし、細胞も生体用部材の深部まで侵入しやすくなる。

さらに多孔質の部分は、乾燥状態で、水及び血液の滴下により全体を濡らすことが可能である。また、前処理なしで乾燥状態であっても、例えば、水の中に一部を浸漬すると、毛細管現象で水を吸上げることができる。また、水を垂らすと、

内部を流れるようにして底部まで行き着くことができる。また、生体用に前処理無しで用いることが可能である。一方緻密な部分は、気孔率が低くおさえられており、強度を向上させている。また、骨に置換できる多孔質の部分32が十分にとれる。たとえば、曲げ強度が80～150MPa程度となり、大きな負荷がかけられるようになる。それゆえ、打撃に耐え、一層手術等での取扱いが行いやすくなる。また、患者の骨から受ける荷重を支えるのに十分な強度となる。

スラリーを起泡させる方法で製造すると、ほぼ球状で連通孔が多く大きいという特徴的な気孔形状を維持しながら気孔径の制御を容易に行うことができる。

ハイドロキシアパタイトは、リン酸カルシウム系焼結体の中でも特に強度においてすぐれているので、大きな負荷がかけられるようになる。やはり、打撃に耐え、一層手術等での取扱いが行いやすくなる。また、患者の骨から受ける荷重を支えるのに十分な強度となる。

徐放剤として使用する場合、緻密な部分31の表面割合を調整することにより、薬剤の徐放量を調整でき、また、薬剤が溶出するのに方向性を持たせることができる。

#### 前述の全実施例に共通する図24-26の説明

図24は、図1の生体用部材の断面を拡大して示す顕微鏡写真図である。

図25は、図24の生体用部材の断面をさらに拡大して示す顕微鏡写真図である。

図26は、図25の生体用部材の断面をさらに拡大して示す顕微鏡写真図である。

本発明は、前述の実施例に限定されない。

## WHAT IS CLAIMED IS :

1. 多数の略球状の気孔(1)と骨格部を有するリン酸カルシウム系焼結体の多孔体であって、骨格部が緻密に焼結しており、多孔体の気孔率は55%以上85%以下であり、かつ、平均気孔径が $50\mu\text{m}$ 以上 $800\mu\text{m}$ 以下であり、該平均気孔径以上の大きさの気孔(11)が、ひとつあたり平均して直径 $5\mu\text{m}$ 以上の連通孔(2)を3点以上有し、かつ、3点以上の該連通孔(2)のうち、直径 $25\mu\text{m}$ 以上の連通孔(2)が平均1点以上形成されており、かつ、上記平均気孔径以上の大きさの気孔(11)が有する連通孔(2)の開口合計面積は、平均してその気孔表面積の50%以下の割合を占め、乾燥状態で、水および血液の滴下により全体を濡らすことができる生体用部材。

2. 多数の略球状の気孔(1)と骨格部を有するリン酸カルシウム系焼結体の多孔体であって、骨格部が緻密に焼結しており、多孔体の気孔率は65%以上85%以下であり、かつ、平均気孔径が $100\mu\text{m}$ 以上 $600\mu\text{m}$ 以下であり、該平均気孔径以上の大きさの気孔(11)が、ひとつあたり平均して直径 $5\mu\text{m}$ 以上の連通孔(2)を4点以上有し、かつ、4点以上の該連通孔(2)のうち、直径 $50\mu\text{m}$ 以上の連通孔(2)が平均1点以上形成されており、かつ、上記平均気孔径以上の大きさの気孔(11)が有する連通孔(2)の開口合計面積は、平均してその気孔表面積の40%以下の割合を占め、乾燥状態で、水および血液の滴下により全体を濡らすことを可能に構成した生体用部材。

3. 平均気孔径以上の大きさの気孔(11)が、ひとつあたり平均して直径 $10\mu\text{m}$ 以上の連通孔(2)を6点以上有し、かつ、6点以上の該連通孔(2)のうち、直径 $50\mu\text{m}$ 以上の連通孔(2)が平均2点以上形成されているclaim2記載の生体用部材。

4. 任意の平らな断面にあらわれる、平均気孔径以上の気孔(11)の平面積の合計が、該断面全体の平面積の25%以上60%以下であるclaim1-3のいずれかに記載の生体用部材。

5. 任意の平らな断面にあらわれる、平均気孔径以上の気孔(11)の平面積の合計が、該断面全体の平面積の35%以上55%以下であるclaim1-3

のいずれかに記載の生体用部材。

6. 焼結体を加工、洗浄、乾燥したものを、前処理をおこなうことなく、水または血液に接触させるだけで、毛細管現象により、水または血液が中心部まで浸入する c l a i m 1 - 5 のいずれかに記載の生体用部材。

7. 原料としてサブミクロンオーダーの微細な粒子が使用され、焼結体の骨格部が粒子成長して5ミクロン程度の緻密な骨格を有する c l a i m 1 - 6 のいずれかに記載の生体用部材。

8. 平均気孔径以上の大きさの気孔(11)と気孔(11)が重なり合って形成される連通孔2の円周部の厚さを、リン酸カルシウム粒子ひとつの厚み程度に設定した c l a i m 1 - 7 のいずれかに記載の生体用部材。

9. 気孔(1)が、スラリーの攪拌による起泡により形成されたものである c l a i m 1 - 8 のいずれかに記載の生体用部材。

10. リン酸カルシウム系焼結体が、ハイドロキシアパタイト(8)である c l a i m 1 - 9 のいずれかに記載の生体用部材。

11. 気孔(1)内に、骨形成細胞、自家骨髓細胞、同種骨髓細胞、胎児骨髓細胞、未分化幹細胞、活性因子の遺伝子導入された骨形成細胞、活性因子の遺伝子導入された自家骨髓細胞、活性因子の遺伝子導入された同種骨髓細胞、活性因子の遺伝子導入された胎児骨髓細胞、または、活性因子の遺伝子導入された未分化幹細胞が、導入されている c l a i m 1 - 10 のいずれかに記載の生体用部材。

12. 気孔(1)内表面に、活性物質(6)を付着させた c l a i m 1 - 10 のいずれかに記載の生体用部材。

13. 活性物質(6)が、細胞接着促進物質、細胞増殖促進物質、骨形成促進物質、骨吸収抑制物質、及び血管新生促進物質の1種、または、細胞接着促進物質、細胞増殖促進物質、骨形成促進物質、骨吸収抑制物質、及び血管新生促進物質の内の2種以上の組み合わせである c l a i m 1 2 記載の生体用部材。

14. 気孔(1)内に、骨形成細胞、自家骨髓細胞、同種骨髓細胞、胎児骨髓細胞、未分化幹細胞、活性因子の遺伝子導入した骨形成細胞、活性因子の遺伝子導入した自家骨髓細胞、活性因子の遺伝子導入した同種骨髓細胞、活性因子の遺伝子導入した胎児骨髓細胞、または、活性因子の遺伝子導入した未分化幹細胞が、

導入されている c l a i m 1 2 - 1 3 のいずれかに記載の生体用部材。

15. 気孔(1)内に薬剤を貯えて全体を徐放剤とした c l a i m 1 - 1 0 のいずれかに記載の生体用部材。

16. 緻密な部材(21)の外表面の一部または全部をリン酸カルシウム系焼結体から成る多孔質の部材(22)とし、該緻密な部材(21)は気孔率0%以上15%以下であり、該多孔質の部材(22)は気孔率55%以上85%以下であり、かつ、該多孔質の部材(22)の気孔(3)は、ほぼ球状の気孔(3)の集まりから成り、その平均気孔径が50  $\mu$ m以上400  $\mu$ m以下であり、平均気孔径以上の大きさの気孔(3)がひとつあたり平均して3点以上の割合で直径5  $\mu$ m以上の連通孔を有し、かつ、該連通孔のうち、少なくとも平均して1点以上の割合で直径25  $\mu$ m以上の連通孔が形成されており、かつ、該平均気孔径以上の大きさの気孔(3)が、平均してその気孔表面積の50%以下の割合で、該連通孔として開口しており、該多孔質の部材(22)は乾燥状態で、水および血液の滴下により全体を濡らすことが可能である生体用部材。

17. 緻密な部材(21)が金属またはセラミックスである c l a i m 1 6 記載の生体用部材。

18. 緻密な部材(21)と多孔質の部材(22)の間に中間層を形成した c l a i m 1 6 又は17記載の生体用部材。

19. 中間層が生体用ガラス、リン酸カルシウム、チタン酸カルシウムの一種以上から成る c l a i m 1 8 記載の生体用部材。

20. 多孔質の部材(22)が、ハイドロキシアパタイトからなり、中間層が溶射により形成されたハイドロキシアパタイトである c l a i m 1 9 記載の生体用部材。

21. 生体用部材が人工関節であり、多孔質の部材(22)がそのステム部である c l a i m 1 6 - 2 0 のいずれかに記載の生体用部材。

22. 多孔質の部材(22)の気孔内表面に活性物質を付着させた c l a i m 1 6 - 2 1 のいずれかに記載の生体用部材。

23. 多孔質の部材(22)の気孔(3)内に、骨形成細胞、自家骨髓細胞、同種骨髓細胞、胎児骨髓細胞、未分化幹細胞を導入した c l a i m 1 6 - 2 1 の



いずれかに記載の生体用部材。

24. 多孔質の部材(22)の気孔(3)内に、活性因子の遺伝子導入した骨形成細胞、活性因子の遺伝子導入した自家骨髄細胞、活性因子の遺伝子導入した同種骨髄細胞、活性因子の遺伝子導入した胎児骨髄細胞、または、活性因子の遺伝子導入した未分化幹細胞を導入したclaim16-21のいずれかに記載の生体用部材。

25. 少なくとも緻密な部分(31)とリン酸カルシウム系焼結体からなる多孔質の部分(32)を有する部材であって、該緻密な部分(31)は気孔率0%以上50%以下であり、該多孔質の部分(32)は気孔率55%以上85%以下であり、かつ、該多孔質の部分(32)の気孔(3)は、ほぼ球状の気孔(3)の集まりからなり、平均気孔径が50 $\mu$ m以上800 $\mu$ m以下であり、平均気孔径以上の大きさの気孔(3)がひとつあたり平均して3点以上の割合で直径5 $\mu$ m以上の連通孔を有し、かつ、該連通孔のうち、少なくとも平均して1点以上の割合で直径25 $\mu$ m以上の連通孔が形成されており、かつ、該平均気孔径以上の大きさの気孔(3)が、平均してその気孔表面積の50%以下の割合で、該連通孔として開口しており、少なくとも該多孔質の部分(32)は乾燥状態で、水および血液の滴下により全体を濡らすことが可能である生体用部材。

26. 緻密な部分(31)が気孔率0%以上20%以下であるclaim25記載の生体用部材。

27. 少なくとも多孔質の部分(32)の気孔(3)がスラリーの攪拌起泡により形成されたものであるclaim25又は26記載の生体用部材。

28. リン酸カルシウム系焼結体がハイドロキシアパタイトであるclaim25-27のいずれかに記載の生体用部材。

29. 気孔内表面に活性物質を付着させたclaim25-28のいずれかに記載の生体用部材。

30. 気孔(3)内に、骨形成細胞、自家骨髄細胞、同種骨髄細胞、胎児骨髄細胞、未分化幹細胞の内の少なくとも一つを導入したclaim25-28のいずれかに記載の生体用部材。

31. 気孔(3)内に、活性因子の遺伝子導入した骨形成細胞、活性因子の遺

伝子導入した自家骨髓細胞、活性因子の遺伝子導入した同種骨髓細胞、活性因子の遺伝子導入した胎児骨髓細胞、活性因子の遺伝子導入した未分化幹細胞の内の少なくとも一つを導入した c l a i m 2 5 - 2 8 のいずれかに記載の生体用部材。

32. 気孔(3)内に薬剤を貯留した c l a i m 2 5 - 2 8 のいずれかに記載の生体用部材。

33. 焼結多孔体は、隣同志の粒子が密に接合しており、粒子成長が完了している完全焼結体である c l a i m 1 - 3 2 のいずれかに記載の生体用部材。

34. 焼結多孔体は、焼結後の粒子間に実質的に凹凸が少なく、表面がなめらかで、隣の粒子と緻密に接合されている c l a i m 1 - 3 3 のいずれかに記載の生体用部材。

35. 気孔壁は、Dense microstructureを有する c l a i m 1 - 3 4 のいずれかに記載の生体用部材。

36. c l a i m 1 - 3 5 のいずれかに記載の生体用部材を製造する方法において、スラリー原料を攪拌して起泡させ、その後、乾燥し、焼成することにより生体用部材を得る方法。

37. スラリー原料中のリン酸カルシウム粒子は、平均粒径がサブミクロンオーダー(すなわち、 $0.1\mu\text{m}$ 以上 $1\mu\text{m}$ 未満)の粒径である c l a i m 3 6 に記載の方法。

38. スラリー原料中のリン酸カルシウム粒子の最大粒径がサブミクロンオーダーである c l a i m 3 7 に記載の方法。

39. 多孔体は、乾燥状態で約 $0.1\mu\text{m}$ の粒子径を有し、焼結後に、粒子径が成長して、約 $2\sim 3\mu\text{m}$ の粒子径を有する c l a i m 3 6 - 3 8 のいずれかに記載の方法。

40. 原料粒子が、ポリマーである架橋重合性樹脂により気泡形状を安定化される c l a i m 3 6 - 3 9 のいずれかに記載の方法。

41. 焼結によりサブミクロン粒子が粒成長して5ミクロン以下の粒子となり、その粒成長により骨格が緻密なアパタイト構造となる c l a i m 3 6 - 4 0 のいずれかに記載の方法。

42. 緻密な部分(31)にリン酸カルシウム系焼結体からなる多孔質の部分  
(32)設けるclaim36-41のいずれかに記載の方法。

4094997-2995860

## 要 約 書

多孔体が、略球状の気孔1を多数有するリン酸カルシウム系焼結体である。その気孔率は55%以上85%以下であり、かつ、平均気孔径が50  $\mu\text{m}$ 以上800  $\mu\text{m}$ 以下である。平均気孔径以上の大きさの気孔11が、1つあたり平均して直径5  $\mu\text{m}$ 以上の連通孔2を3点以上有し、かつ、3点以上の連通孔2のうち、直径25  $\mu\text{m}$ 以上の連通孔2が平均1点以上形成されている。平均気孔径以上の大きさの気孔11が有する連通孔2の開口合計面積は、その気孔表面積の50%以下の割合を占める。乾燥状態で、水および血液の滴下により多孔体の全体を濡らすことが可能である。

(図4)